

УДК 573.953 + 547.917 + 547.593.261

ХИМИЯ МИОИНЗИТА

B. I. Швец

Обзор посвящен обсуждению современного состояния химии одного из представителей природных циклитов — миоинозита. Приводятся данные по его стереохимии, физическим и химическим свойствам, реакционной способности гидроксильных групп, обсуждаются основные методы и приемы синтеза различных производных миоинозита без затрагивания циклической структуры. Особое внимание уделено фосфорным эфирам миоинозита, структурным элементам важнейшего класса природных фосфолипидов — инозитофосфатидов. Рассмотрены специфические свойства фосфорных эфиров миоинозита, проблемы их устойчивости и синтетического построения.

Библиография — 169 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1074
II. Стереохимия производных миоинозита и их реакционная способность	1075
III. Кетальные производные миоинозита и реакции на основе 1 (3), 2-O-циклогексилиден-sn-миоинозита	1077
IV. Пентазамещенные миоинозиты	1080
V. Фосфорные эфиры миоинозита	1088

I. ВВЕДЕНИЕ

Миоинозит (МИ) — наиболее распространенный представитель циклитов (инозитов, гексаоксициклогексанов). Известны девять стереоизомерных инозитов: нео-, цис-, сцилло-, мио(мезо)-, (+)- и (−)-, эпи-, муко- и аллоинозит¹. Все формы инозитов за исключением (+)- и (−)-инозитов — мезоформы, но многие их производные благодаря молекулярной асимметрии могут обладать оптической активностью. Известны природные оптически активные производные МИ: (−)- и (+)-борнезиты (1- и 3-O-метил-sn-MI)*, (+)-ононит (4-O-метил-sn-MI), (−)-лиридендрит (1,5-ди-O-метил-sn-MI), галактин (3-O- α -D-галактопиранозил-sn-MI), фосфоинозитиды (ФИ) и ряд других соединений, выделенных из бактериальных, растительных и животных источников¹. МИ широко распространен в растительном мире в виде кальциевых солей гексафосфорного эфира (фитина)¹.

Инозиты, в частности МИ, являются подходящими модельными соединениями для изучения стереохимии и конформационных эффектов. Другим стимулом к развитию химии МИ следует считать тот факт, что МИ и его производные, такие как инозамины, входят в состав природных соединений — фосфолипидов, антибиотиков и ряда других.

Наш интерес к химии МИ обусловлен тем, что мы длительное время занимаемся вопросами синтеза ФИ и фосфорных производных МИ, что выдвигает проблему доступности определенно замещенных производных МИ. Каждый класс ФИ — моно(МФИ)-, ди(ДФИ)- и трифосфоинозитиды (ТФИ) — требует своих путей синтеза. Особенно трудоемки процессы

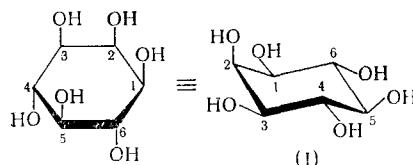
* В обзоре для рацемических и оптически активных асимметрично замещенных производных МИ использована стереоспецифическая номенклатура²⁻⁴.

создания ТФИ, реальных путей получения которых пока нет в отличие от МФИ и ДФИ, синтез которых имеет определенные подходы.

Отдельные вопросы химии и биохимии МИ его производных нашли отражение в ряде обзоров и книг^{1, 5–14}. В настоящий обзор не вошли работы по созданию циклитной структуры МИ, поскольку этот вопрос представляет самостоятельный интерес. Примерами таких работ являются синтезы производных МИ и других циклитов с использованием внутримолекулярной альдольной реакции различных соединений D-глюкозы^{15–21}, на основе диенового синтеза²², путем гидроксилирования кондуритов²³ и другие. Отдельную область представляют исследования по превращению производных МИ в инозамины²⁴.

II. СТЕРЕОХИМИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МИОИНОЗИТА И ИХ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

МИ (I) имеет шесть гидроксильных групп, пять из которых экваториальные, а одна во втором положении — аксиальная¹:



На основании конформационного анализа легко предсказать наиболее устойчивую конформацию МИ: таковой является форма кресла (I), обладающая меньшим числом аксиальных гидроксильных групп²⁵.

Конформация кресла согласуется с такими реакциями МИ и его производных, как дегидрирование, образование боратных комплексов, ацилирование²⁵. Физические данные также подтверждают эту конформацию: исследованные производные МИ обнаруживали в ИК-спектрах полосу поглощения при $873 \pm 11 \text{ см}^{-1}$, обусловленную колебаниями экваториальных C—H-связей²⁶. Спектры ЯМР МИ и его ацетатов²⁷ также интерпретировались исходя из конформации кресла и находились в полном соответствии со спектрами ЯМР соответствующих гексахлорциклогексанов^{28*}. Предложенная конформация подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа²⁹ и электронной микроскопии^{36–38}.

МИ является термодинамически наиболее стабильной формой среди других циклитов, о чем говорит сравнение значений их относительных свободных энергий (ккал/моль). Для различных циклитов (при 25°) эти рассчитанные значения следующие: мио-3,0; сцилло-3,2; (\pm)-3,55, (+)-4; нео-4,3; эпи-4,9; алло-5,05; муко-5,1; цис-8,05³⁹, причем эти значения хорошо согласуются с данными, определенными из констант равновесия, катализируемой кислотой эпимеризации изомерных инозитов⁴⁰. Возможность взаимопревращений МИ в другие стереоизомеры всегда должна учитываться при синтезе различных производных МИ. Подробно эти вопросы изложены в обзорах^{1, 14}. Примером частичного перехода МИ в сциллоинозит является восстановление 2-миоинозозы, получаемой при окислении аксиальной гидроксильной группы МИ¹. В работе⁴¹ описана почти полная изомеризация гексаацетата МИ в гексаацетат мукоинозита

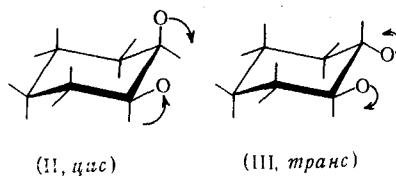
* В последнее время появился ряд работ по применению спектроскопии ЯМР для структурного анализа МИ и его производных^{21, 24, 29–34}.

при обработке жидким фтористым водородом, что обусловлено, по-видимому, повышенной стабильностью промежуточных ацетилоксониевых производных мукоформы.

Реакционная способность гидроксильных групп МИ сильно зависит от стереохимии молекулы. Пространственные затруднения влияют на реакционную способность гидроксильных групп МИ, и в этой связи следует отметить различие в химическом поведении заместителей, расположенных в экваториальных и аксиальном положениях, хотя и экваториальные гидроксильные группы в МИ не эквивалентны.

Но если различия аксиальной и экваториальных групп в МИ⁴² хорошо объясняются конформационным анализом и подтверждены многочисленными работами, то неэквивалентность экваториальных гидроксильных групп не является столь обычной и каждый факт требует отдельного рассмотрения. Попытки такого подхода будут сделаны при изложении фактического материала химии МИ. Многие синтетические приемы в химии МИ и, в частности ФИ, построены на использовании указанных закономерностей. Разная реакционная способность гидроксильных групп МИ проявляется также в зависимости от того, находятся они в *цис*- или *транс*-положениях. В неискаженной форме кресла расстояние между вицинальными экваториальными группами такое же, как и между аксиальной и экваториальной *цис*-оксигруппами. Поэтому можно было бы ожидать, что реакция образования циклических кеталей с *цис*- или *транс*-гидроксильными группами должна протекать с одинаковой легкостью. Однако следует принимать во внимание, что циклизация включает создание нового кольца, содержащего пять копланарных атомов, результатом чего является искривление молекулы таким образом, что два вицинальных заместителя становятся квазикопланарными. Во всех реакциях, требующих приблизительно копланарного переходного состояния и не сопровождающихся перемещением заместителей, *цис*(e, a)-соединения реагируют быстрее, чем *транс*(e, e)-соединения⁴³.

Обнаружено различное отношение кресловидной конформации цикла к двум различным типам искривлений, вызываемых приведением *цис*(e, a)- или *транс*(e, e)-заместителей в состояние, близкое к копланарному³⁸. Искажение, вызываемое приведением соседних экваториального и аксиального заместителей в одну плоскость (II), сопровождается выравниванием цикла и увеличением эндоциклических валентных углов. Характер такого искажения напоминает начинающееся конформационное обращение и не требует большой затраты энергии.

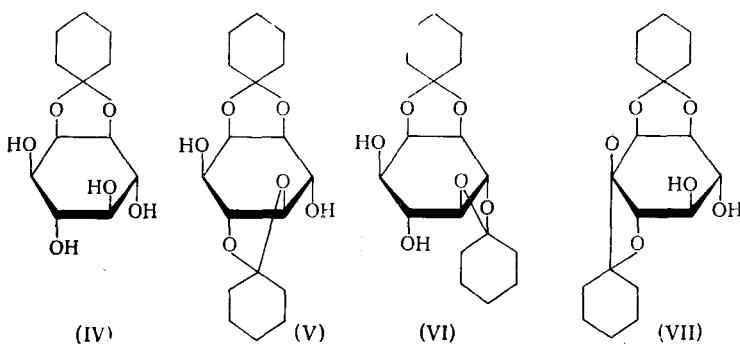


Вовлечение *транс*-гидроксильных групп в образование нового цикла лучше объясняется исходя из искаженной конформации. Так, исследование водородных связей показало⁴⁴⁻⁴⁶, что стремление привести в одну плоскость две экваториальные связи (III) влечет за собой сокращение расстояний между атомами, искривляя тем самым креслообразную форму, и поэтому требует большого количества энергии⁴⁷. В результате этого сначала происходит циклизация по *цис*-ОН-группам (a, e), а затем по *транс*-ОН-группам (e, e), причем взаимодействие с *транс*-гидроксильными группами идет в более напряженных условиях⁴⁸. Эти наблюдения подтверждены на примере образования циклических кеталей МИ.

III. КЕТАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МИОИНЗИТА И РЕАКЦИИ НА ОСНОВЕ 1(3)-2-О-ЦИКЛОГЕКСИЛИДЕН-*sn*-МИ

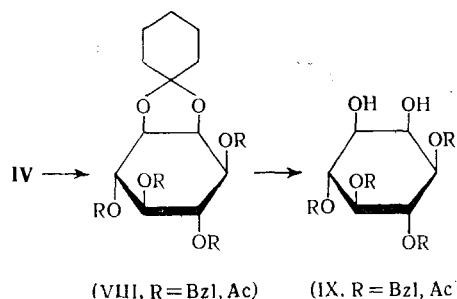
Работы по изучению циклических кеталей МИ, кроме решения задач стереохимического характера, представляют интерес для синтетической химии. Кетальные группировки оказались удобными защитными группами в химии МИ. Для защиты вицинальных гидроксильных групп сначала применяли изопропилиденовую группировку^{43, 49-55}. Ми взаимодействует с ацетоном в присутствии хлористого цинка, а с 2,2-диэтоксипропаном или 2,2-диметоксипропаном в диметилсульфокисиде (ДМСО) в присутствии *p*-толуолсульфокислоты с образованием изопропилиденовых производных. В первую очередь происходит образование *цикло*-кеталей^{43, 51}, поскольку они больше отвечают условиям копланарности. Проведение реакции образования кеталей с кетоном требует удаления воды из реакционной среды. Ацетон затрудняет азеотропную отгонку воды, неустойчив к дегидратирующему агентам и вызывает побочные реакции⁴⁸.

В дальнейшем для сахаров и полиолов были рекомендованы циклогексилиденовые производные, так как они получаются проще соответствующих ацетонидов и к тому же в кристаллическом состоянии⁵⁶. МИ растворяют в кипящей смеси циклогексанона и бензола, содержащей каталитические количества *p*-толуолсульфокислоты; воду отделяют азеотропной отгонкой. В результате реакции образуются 1(3), 2-О-циклогексилиден-sn-МИ(IV), 1(3), 2:4(6), 5-(V), 1(3), 2:5,6(4)(VI), 1(3), 2:3(1), 4(6)-ди-О-циклогексилиден-sn-МИ(VII)^{48, 57}, причем в первую очередь происходило образование циклогексилиденовых производных по *цикло*-ОН-группе (*a, e*), а затем по *транс*-ОН-группам (*e, e*)⁴⁸. Энжикал⁴⁸ показал, что в реакции образуется и трикеталь МИ, но это вещество не было выделено.



Циклогексилиденовые производные МИ являются исходными соединениями для получения ФИ; ДФИ приготовили на основе дикетала (V)⁵⁸⁻⁶⁰. Известны несколько синтезов МФИ⁶¹⁻⁶⁵, осуществленные с использованием 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-О замещенных производных МИ, синтезированных из монокетала (IV). Такими соединениями являются 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-О-бензил- и -ацетил-*sn*-МИ (IX, R = Bzl, Ac), полученные бензилированием или ацилированием 1(3), 2-О-циклогексилиден-*sn*-МИ (IV) с последующим кислотным гидролизом кетальной защиты (схема 1)^{48, 66}.

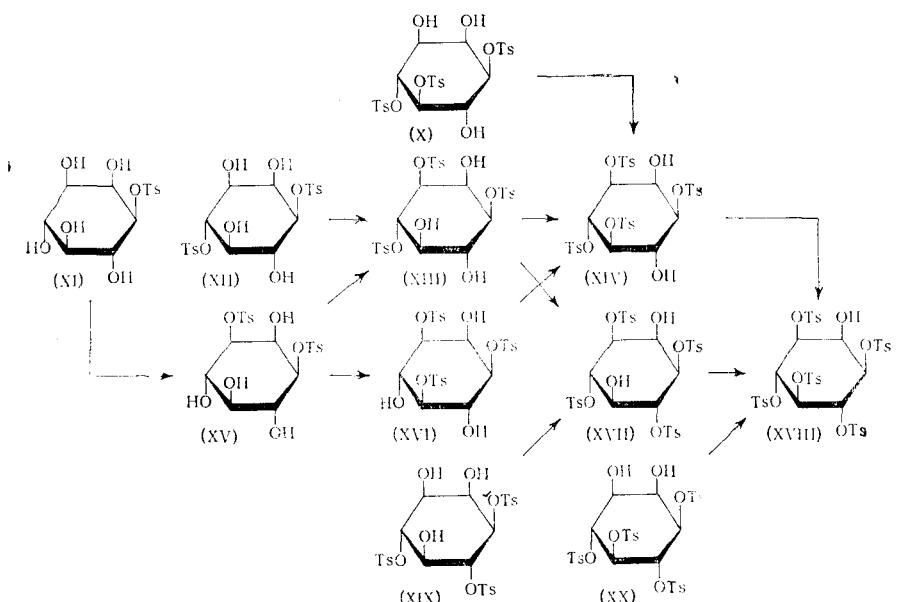
СХЕМА 1



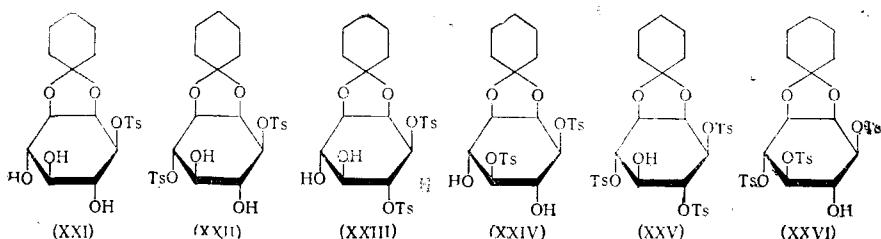
Другие группировки (тозильная, метильная, аллильная и прочие) менее применимы для этих целей, главным образом, из-за трудности удаления. Ацетилирование и бензилирование кетала (IV) проходит полностью и это не дает возможности уловить различия в реакционной способности гидроксильных групп соединения (IV), а такие заключения могут оказаться полезными при синтезе полифиленов.

В этом плане интересны результаты тозилирования различных производных МИ. Взаимодействие моно-, ди-, три- и тетратозилатов (X—XVII, XIX, XX) с *p*-толуолсульфохлоридом в пиридине описывается схемой 2²⁹. Степень тозилирования определяется количеством реагента. Для получения политозильных производных МИ требуется большой избыток *p*-толуолсульфохлорида. Весовой анализ полученных тозилатов в различных реакциях приводит к следующему ряду сравнительной реакционной способности гидроксильных групп в данном случае: 1(3)-OH > 4(6)-OH > 5-OH > 2-OH.

СХЕМА 2



Аналогичные результаты получены и в случае подобных реакций с монокеталем (IV)³⁰; при этом синтезирован ряд тозильных производных (XXI—XXVI), которые после удаления циклогексилиденовой защиты³¹ были использованы для приготовления политозилатов МИ²⁹. Подобная реакционная способность гидроксильных групп монокетала (IV) наблюдалась и при бензоилировании³³.



Производные (X, XII, XIII, XXII, XXVI) заслуживают внимания как исходные вещества для синтеза ДФИ и ТФИ. Однако низкие выходы тозилатов МИ, трудности при их выделении, а также возможность различных превращений при работе с тозильными группами^{66, 67} ограничивают использование тозилирования при синтезе полифосфатов.

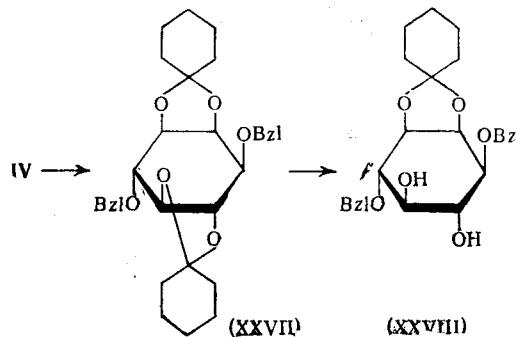
Некоторые выводы о взаимной реакционной способности экваториальных гидроксильных групп были получены при исследовании реакций замещения (S_N1 , S_N2) дикеталей (V, VI) и их производных. Так, бензилирование^{63, 68, 69}, бензоилирование⁷⁰ и фосфорилирование⁷¹ (S_N2) дикетала (V) говорит о большей реакционной способности гидроксильной группы при $C_{3(1)}$ по сравнению с 6(4)-ОН-группой, несмотря на невыгодные конформационные факторы: рядом с 3(1)-ОН-группой находятся *цикло-* и *транс*-кетальная группы, а рядом с 6(4)-ОН-*транс*-группы. Факт избирательности обусловлен большей нуклеофильностью OH-группы при $C_{3(1)}$. Подобное явление наблюдалось при бензилировании кетала (VI)⁶⁹. Селективное бензоилирование дикетала (V) явилось основой синтеза ДФИ⁶⁰. В то же время эти гидроксильные группы близки по реакционной способности в реакции переэтерификации (S_N1).

Реакция переэтерификации с участием дикетала (VI) показала, что гидроксильная группа в положении 4(6) более реакционноспособна, чем в положении 3(1), причем из энантиотопных положений 4 и 6 более активно 4^{72, 73}. Аналогично ведут себя эти оксигруппы и при метилировании^{72, 73}. Это объясняется тем, что положение 4(6) стерически более выгодно (*транс*-ОН, *транс*-кеталь), чем 3(1) (*транс*-ОН, *цикло*-кеталь).

Реакция переэтерификации 1(3), 4(6)-ди-O-бензил-2,3(1)-O-циклогексилиден-sn-MI (XXVIII) этилорицетатом D-маннозы показала большую реакционную способность гидроксильной группы при C_5 по сравнению с 6(4)-ОН-группой, причем из двух наиболее возможных диастереомеров предпочтительно образуется соединение со свободной OH-группой в 4 положении⁶³.

Исследование устойчивости *цикло-* и *транс*-циклогексилиденовых групп в дикеталах (V—VII) показало возможность избирательного удаления *транс*-кетальной защиты как стерически менее выгодной^{57, 63, 68}. Это позволило синтезировать 1(3), 4(6)-ди-O-бензил-2,3(1)-O-циклогексилиден-sn-MI (XXVIII)⁶³, соединение, на основе которого можно планировать получение ТФИ (схема 3).

CXEMA 3



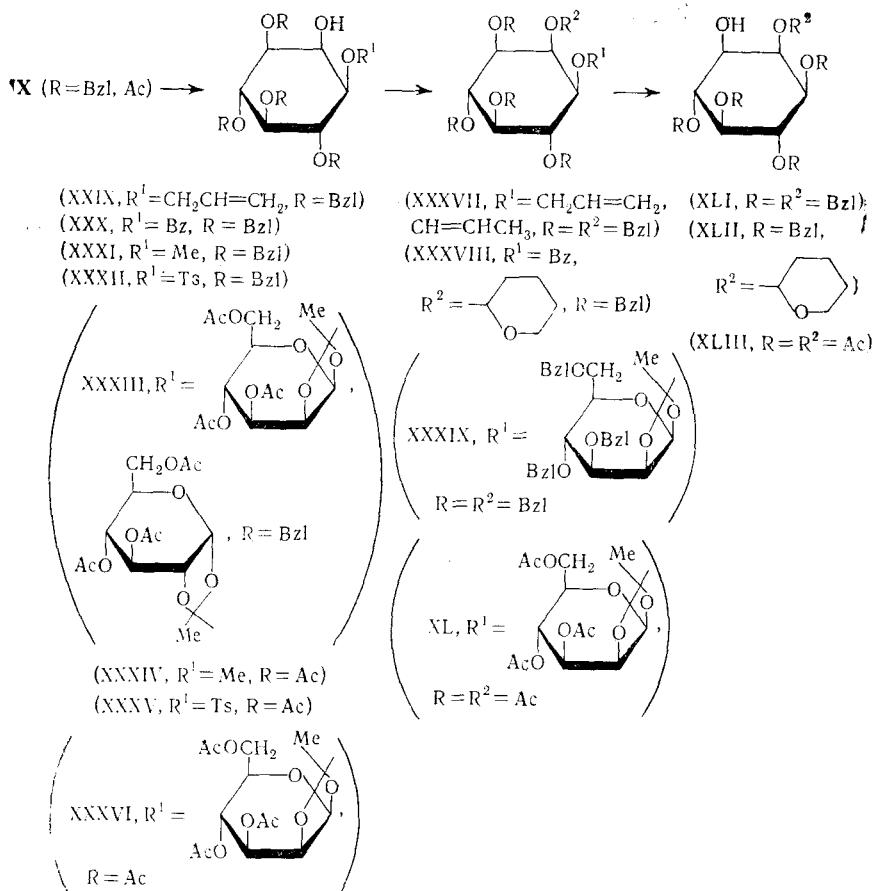
IV. ПЕНТАЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МИОИНОЗИТЫ

Общим методом получения МФИ является синтез на основе пентазамещенных производных МИ со свободной гидроксильной группой в 3(1)-положении. В связи с этим было бы заманчиво, используя 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра-О-замещенные производные МИ, изыскать избирательную защиту для аксиальной OH-группы. К сожалению, такую группу предложить невозможно; замещение 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра-О-замещенных производных МИ проходит преимущественно в 3(1)-положение. Таким путем идет бензилирование⁶⁶, метилирование⁶⁶, тозилирование^{34, 74, 75}, ацетилирование⁶⁶, бензоилирование⁷⁶, фосфорилирование⁶², аллилирование⁵². С другой стороны, 2,3-дигидропиран и бензилоксиметилхлорид не проявляют селективности⁷⁷.

Можно предположить, что реакции, проявляющие избирательность по отношению к экваториальной гидроксильной группе, зависят от стерических препятствий и протекают через переходное состояние по S_N2 -механизму замещения. С другой стороны, если на первой стадии образуется ион, то последующее быстрое взаимодействие менее чувствительно к стерическим затруднениям, поэтому такие реакции (S_N1) протекают неселективно. В этом плане показательны результаты реакций переэтерификации ортоацетатов D -маннозы и D -глюкозы с 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра- O -бензил- sn -МИ (IX, $R = Bz_1$)^{78, 79}, где изомерные ортоэфиры МИ по аксиальным группам были выделены в значительных количествах. Отсутствие избирательности, несмотря на пространственные затруднения при введении ортоэфирной группировки по 2-ОН-группе, становится понятным при рассмотрении предполагаемого S_N1 -механизма реакции переэтерификации⁸⁰, аналогичного реакциям с 2,3-дигидропираном и бензилоксиметилхлоридом⁷⁷.

После замещения гидроксильной группы в 3(1)-положении задача заключается в защите аксиальной оксигруппы и удалении защитной группировки с 1(3)-гидроксила (схема 4). Для замещения гидроксильной группы при C_2 использовались бензильная^{52, 61, 62}, ацетильная⁸¹, тетрагидропиридинильная⁷⁸ группы. 1(3), 4(6), 5, 6(4)-Тетра-О-ацетил-*sn*-МИ (IX, R=Ac) обычно не применялся в этих синтезах, так как удаление метильной, ацетильной, аллильной и тозильной групп приводит к деацетилированию, хотя отдельные реакции⁸² исследовались на тетраацетате (IX, R=Ac). Исключением является ортоэфирная углеводная защита, которая дает возможность провести доацетилирование ортоэфира (XXXVI), а затем удаление ортоэфирной защитной группы без затрагивания ацетатных групп⁸¹.

СХЕМА 4



Другим обстоятельством, которое ограничивает применение 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра-O-ацетил-sn-MИ (IX, R = Ac), а также в некоторой степени и бензоильных производных, является ацильная миграция⁸³⁻⁸⁵. Поэтому основное использование для приготовления 1(3), 2, 4(6), 5, 6(4)-пента-O-замещенных производных МИ получило тетрабензиловый эфир (IX, R = Bzl), из которого был также синтезирован пентаацетат (XLIII)⁸⁶.

1. Реакции тозилирования — детозилирования

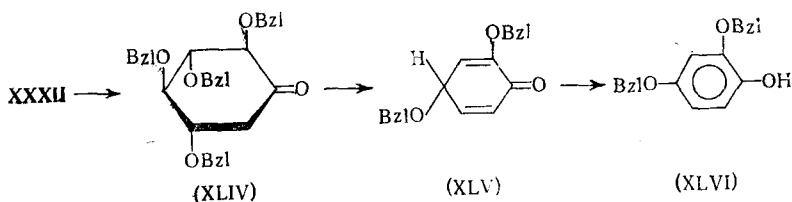
Тозилирование соединений (IX, R = Bzl, Ac) протекает селективно по гидроксильной группе при C₃₍₁₎, при этом *p*-толуолсульфохлорид не реагирует с пространственно затрудненной OH-группой при C₂^{66, 75}.

Ацетилирование и бензилирование тозильных производных по 2-OH-группе (схема 4) и последующее удаление тозильной группы могли бы дать пентазамещенные производные МИ со свободной гидроксильной группой в 1(3)-положении. Однако возникают трудности при удалении тозильной группы. Для предупреждения побочных реакций (деацетилирование, ацетильная миграция и образование эпоксидов) детозилирование проводят в водно-метанольной среде при pH 5 амальгамой натрия. Сле-

дует отметить, что детозилирование протекает медленно, изменение же условий реакции приводит к конкурентному деацетилированию⁷⁵.

Попытки бензилировать 1(3)-O-тозил-3(1), 4(6), 5, 6(4)-тетра-O-бензил-sn-МИ (XXXII) хлористым бензилом в присутствии щелочи приводят к потере тозильной группы с ароматизацией кольца. Был постулирован следующий механизм реакции: элиминирование тозильной группы, приводящее к ненасыщенному кетону (XLV), и последующая ароматизация кольца с образованием 2,4-ди-O-бензилоксигидрохиона (XLVI, схема 5)⁶⁶:

СХЕМА 5



2. Метилирование и деметилирование

Метиловые эфиры циклитов имеют самостоятельный интерес, так как широко представлены в природных источниках¹. В химии МИ метиловые эфиры используются при установлении строения его производных^{71–73, 78, 79}.

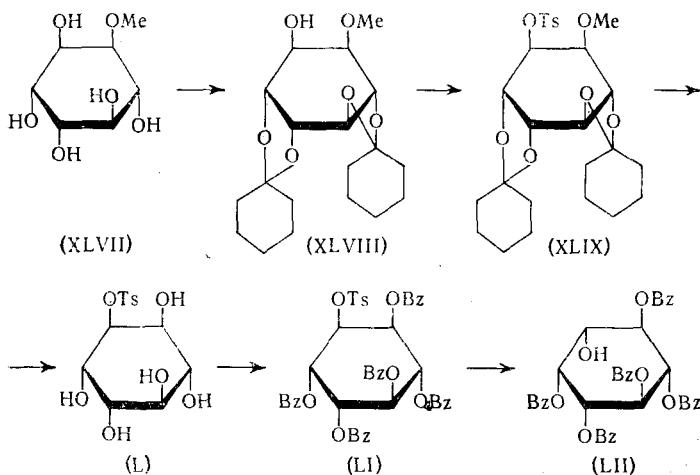
Методы метилирования отличаются стандартностью условий ($\text{CH}_3\text{I} + \text{Ag}_2\text{O}$) и пригодны для разных производных МИ^{49, 87}, причем 3(1)-ОН-группа метилируется в первую очередь^{66, 74}. Известны и другие способы метилирования соединений МИ ($\text{CH}_2\text{N}_2 + \text{BF}_3$)⁸⁸, при этой реакции гидроксил при $\text{C}_{1(3)}$ метилируется медленнее, чем оксигруппы при $\text{C}_{4(6)}$ и C_5 , аксиальная 2-ОН-группа не реагирует совсем⁸⁴.

В качестве защитной группы метиловые эфиры используются мало из-за жестких условий деметилирования иодистоводородной и бромистоводородной кислотами. В последнее время в химии углеводов было разработано деметилирование с помощью BF_3 , BCl_3 и BBr_3 , действие которых основано на образовании комплекса с эфирным кислородом, что позволяет провести нуклеофильное расщепление CH_3 -О-связи⁸⁹. Этот метод впервые был применен в химии циклитов Жеро⁹⁰ для синтеза 1,2,4,5,6-пента-O-бензоил-sn-МИ (LII) из природного квебрахита, 2-O-метил-(—)-инозита (XLVII) (схема 6). В синтезе использовались циклогексилиденовая и тозильная защиты. При деметилировании действием BCl_3 одновременно удалялись циклогексилиденовые группы (XLIX→L). Тозилат (L) бензоилировался в обычных условиях, удаление тозильной группы соединения (LI) было достигнуто действием фтористого натрия в диметилформамиде (ДМФ) с обращением ранее тозилированной гидроксильной группы.

В связи с тем, что исходный квебрахит (XLVII) оптически активен, пентабензоат (LII) также обладает оптической активностью, но, к сожалению, из него можно синтезировать только ФИ неприродной структуры с фосфорным остатком в 3 положении МИ. Другим недостатком схемы является дефицитность квебрахита (XLVII).

Удаление метильных групп с помощью BBr_3 осуществлено на примере пентатозилатов(—)-борнезита(1-O-метил-sn-МИ) и (+)-борнезита(3-O-метил-sn-МИ)^{74, 81}.

CXEMA 6



3. Синтез пентаацильных производных МИ. Ацетильная миграция. Тетрагидропиранильная защита. Ацетолиз бензиловых эфиров МИ

Среди соединений МИ широко известны его ацильные производные (ацетаты, бензоаты). Эти группировки используются для защиты гидроксильных групп, а также для идентификации производных МИ. Простота введения ацильных остатков, большая селективность ацилирования 3(1)-ОН привлекли к ним внимание исследователей, но затем оказалось, что для этих защит характерны существенные недостатки, в связи с чем они не приобрели универсального значения. Во-первых, сложноэфирная связь в производных МИ расщепляется в условиях гидролиза и алкоголяза, что не дает возможности сохранять ее при удалении многих других групп. Другим недостатком ацильных, особенно ацетильных групп является склонность к миграции в присутствии оснований^{75, 83, 84}.

Миграция ацетильных групп в ацетилированных полиолах наблюдалась ранее⁹²⁻⁹⁵. В химии МИ на это явление было обращено внимание при метилировании и тозилировании ацетилпроизводных МИ^{49, 85, 96}. Следует отметить, что миграция при метилировании происходит в том случае, если реакция проводится с применением $\text{CH}_3\text{I} + \text{Ag}_2\text{O}$, но не идет при использовании $\text{CH}_2\text{N}_2 + \text{BF}_3$ ^{83, 84}. Транс-ацетильная миграция происходит почти с такой же вероятностью как и цис-миграция; конформационные факторы, ответственные за направление этих процессов, еще не определены^{83, 84}.

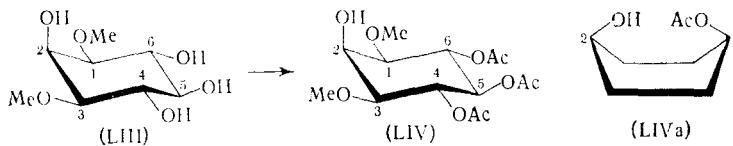
Условия, определяющие ацетильную миграцию, изучались при метилировании 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-*O*-ацетил-(IX, R=Ac) и 1(3), 3(1), 4(6), 5,6(4)-пента-*O*-ацетил-*sn*-МИ действием $\text{CH}_3\text{I} + \text{Ag}_2\text{O}$ ^{83, 84}. Найдено, что присутствие воды ускоряет миграцию, причем ее можно снизить до 25% добавлением безводного сернокислого кальция, но она не может быть полностью подавлена из-за присутствия воды, образующейся при метилировании таким способом. Полярность растворителя также оказывает влияние на скорость данного превращения. Замена ДМФ хлороформом при метилировании тетраацетата (IX R=Ac) уменьшает миграцию, однако при этом снижается выход метилированного продукта. Повышение температуры ускоряет метилирование экваториальной гидроксиль-

ной группы, но увеличивает также *транс*-миграцию и метилирование аксиальной оксигруппы.

При проведении метилирования 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-O-ацетил-sn-MИ (IX, R=Ac) во избежание *транс*-миграции и ограничения *циклической* миграции рекомендуется использовать нейтральную окись серебра, растворитель низкой полярности, малое содержание иодистого метила, низкую температуру. Однако метилирование в этих условиях проходит не полностью и преимущественно в экваториальное положение. Изменение условий реакции для увеличения выхода влечет за собой возрастание степени миграции.

Учитывая возможность переходов ацетильных групп вокруг кольца, представляло интерес исследовать, будет ли протекать *транс*-кольцевая миграция, т. е. через соседние *транс*-группы. Для определения этой возможности Энжиал в качестве модельного соединения выбрал 1(3), 3(1)-ди-O-метил-sn-MИ (LIII, схема 7)⁴⁹. При ацетилировании его аксиальная гидроксильная группа оставалась свободной, так как, по данным ЯМР-спектров, основным продуктом реакции был 4(6), 5,6(4)-три-O-ацетил-1(3), 3(1)-ди-O-метил-sn-MИ (LIV). Устойчивость соединения (IV) в водно-пиридиновом растворе указывает на отсутствие *транс*-кольцевой миграции. Эти результаты, кроме того, подтвердили, что производные МИ, в данном случае (LIV), существуют в форме кресла, так как в форме ванны (LIVa) ацетильная группа при C₅ находится в благоприятном положении для миграции к C₂.

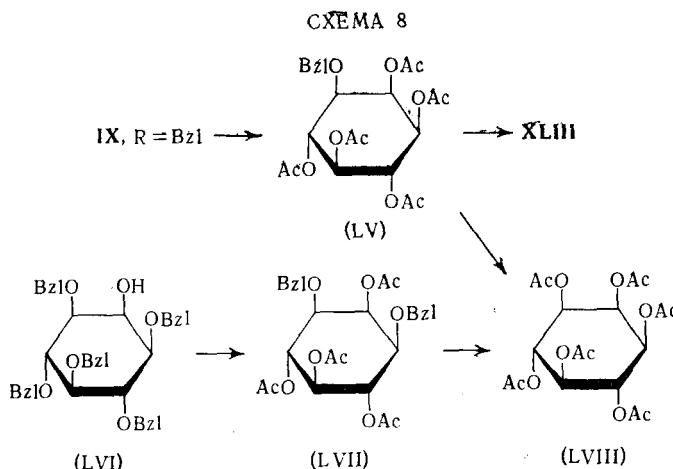
СХЕМА 7



Поведение других сложноэфирных производных МИ изучено меньше. Известны случаи введения бензоильной группировки по экваториальной группе 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-O-бензил-(IX, R=BzI)⁷⁶ и -ацетил-sn-MИ (IX, R=Ac)^{70, 87} (схема 4). Полученное вещество (XXX) в дальнейшем было применено для получения 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-O-замещенного производного МИ (XLII). В качестве защитной группы для 2-OH в соединении (XXX) была предложена тетрагидропиридиновая группировка⁷⁶. Эта группа ранее использовалась для защиты первичных, вторичных и третичных спиртов⁹⁸, имеется ряд примеров ее применения в химии углеводов^{99—101}. Впервые использовав ее в химии МИ, Энжиал⁷⁷ обнаружил возможность ее селективного удаления кислотным метанолизом в присутствии изопропилиденовых групп¹⁰². К сожалению, действие 2,3-дигидропирана не отличается селективностью по отношению к гидроксильной группе при C₁₍₃₎⁷⁷. Положительным для этой защиты является отсутствие ацетильных миграций при ее удалении.

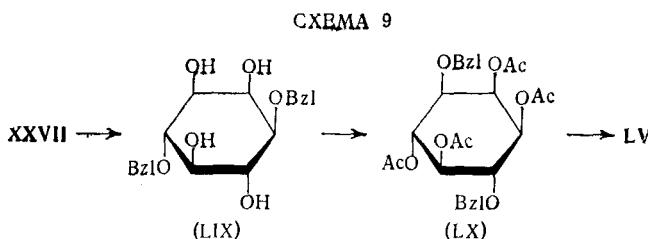
Несмотря на трудности, обусловленные ацетильными миграциями, поиски удобных синтетических методов получения пентаацетата МИ (XLIII) были продолжены, поскольку это соединение является удобным веществом, на основе которого может быть осуществлен синтез ненасыщенного МФИ. Этот вопрос был решен реакцией ацетолиза полибензилловых эфиров МИ^{63, 86, 103}. Ацетолиз тетрабензилового эфира (IX, R=BzI) при 18—20° уксусным ангидрилом в присутствии хлорной кислоты дает 3(1)-O-бензил-1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-O-ацетил-МИ (LV) с 57%-ным выходом, проведение реакции при 0° увеличивает выход до 83% (схема 8).

ма 8). Ацетолиз пентабензилового производного (LV) протекает с образованием 1(3), 3(1)-ди-О-бензил-2,4(6), 5,6(4)-тетра-О-ацетил-sn-MИ (LVII)⁸⁶.



Реакция ацетолиза бензиловых эфиров МИ (IX, R = BzI, LVI) зависит от стерических факторов. Скорость ацетолиза бензильных групп при C₁₍₃₎ и C₂ меньше, чем при C₄₍₆₎ и C₅, однако при повышенной температуре эта разница отсутствует и все бензильные группы удаляются с образованием гексаацетата (LVIII). Реакция ацетолиза включает присоединение ацетил-иона к эфирному кислородному атому, ее скорость зависит от природы и конфигурации соседних групп⁸⁶. Ацетокси-группа оказывает большие стерические препятствия, чем бензил-оксигруппа, транс-группы затрудняют реакцию ацетолиза меньше, чем цис. Становится понятным, почему бензильные группы в 1(3)- и 3(1)-положениях соединений (IX, R = BzI, LVI), имеющих цис-ацетильные группы, подвергаются ацетолизу медленно. Ацетолиз гексабензилового эфира МИ протекает менее селективно и дает несколько продуктов, среди которых преобладают 1(3)-моноbenзильное (LV) или 1(3), 3(1)-дibenзильное (LVII) производные МИ⁸⁶, что подтверждает предложенный механизм реакции.

Подобным же образом происходит ацетолиз 1(3), 4(6)-ди-О-бензил-sn-MИ (LIX), полученного из дикетала (IV) при его бензилировании (XXVII) с последующим удалением циклогексилиденовых защитных групп (схема 9)⁶³.



Гидрогенолиз соединения (LV) приводит к 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-ацетил-sn-MИ (XLIII), при выделении которого нужно считаться с ацетильными миграциями. Так, даже кристаллизация пентаацетата (XLIII) может сопровождаться миграциями из-за наличия примесей оснований, в связи с чем ее проводят в присутствии следов кислот^{83, 86}.

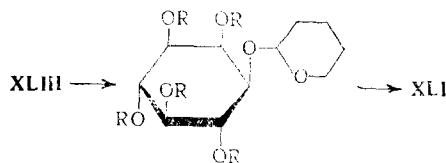
4. Пентабензиловые эфиры МИ. Аллильная защитная группировка

Бензиловые эфиры нашли применение в качестве защитных групп в химии циклитов, в частности МИ, так как они устойчивы в щелочной и кислой средах, получаются с хорошими выходами бензилированием хлористым или бромистым бензилом в присутствии щелочи¹⁰⁴, бромистым бензилом в ДМФ в присутствии окиси серебра или бария, хлористым бензилом в присутствии гидрида натрия¹⁰⁵. Для удаления бензильной группы, кроме каталитического гидрирования, используют кипячение с никелем Ренея или восстановление металлическим натрием в спирте^{106, 108}. Это делает бензиловые эфиры МИ удобными исходными соединениями для синтеза МФИ. Единственным их недостатком следует считать неприменимость для получения МФИ с остатками ненасыщенных жирных кислот.

Метильная, тозильная, а также все сложноэфирные группы, избирательно вводимые по 3(1)-ОН в тетрабензиловое производное (IX, R=BzI), не удовлетворяют требованиям получения 1(3), 2, 4(6), 5, 6(4)-пента-О-бензил-sn-MИ (XLI). Впоследствии для этих целей была успешно применена аллильная защитная группа⁵². Бромистый аллил, взаимодействуя в основном с экваториальной гидроксильной группой соединения (IX, R=BzI), дает производное (XXIX), которое бензилируют до вещества (XXXVII, R'=CH₂—CH=CH₂) и после щелочной изомеризации аллильной группы в пропенильную и гидролиза в кислой среде превращают в 1(3), 2, 4(6), 5, 6(4)-пента-О-бензил-sn-MИ (XLI)⁵². В случае производных МИ, содержащих лабильные к кислоте группы, предлагается использовать для удаления пропенильной защиты: 1) озонолиз с последующим щелочным гидролизом; 2) окисление перманганатом в щелочной среде; 3) действие хлорной ртути в присутствии ртути^{107–110}. Недостатком аллильной группировки является неприменимость ее в присутствии групп, неустойчивых к щелочным условиям; в частности, это относится к производным МИ со сложноэфирными защитами. Кроме того, условия изомеризации аллильной группы в пропенильную могут вызывать ароматизацию кольца МИ¹¹¹.

В последнее время проведен еще один синтез пентабензилового эфира (XLI)¹¹² из пентаацетата (XLIII). Реакция последнего с 2,3-дигидропираном приводит к 1(3), 2, 4(6), 5, 6(4)-пента-О-ацетил-3-О-тетрагидропирианил-sn-MИ (LXI, схема 10). Обработка соединения (LXI) метаноль-

СХЕМА 10



(LXI, R = Ac; LXII, R = H; LXIII, R = BzI)

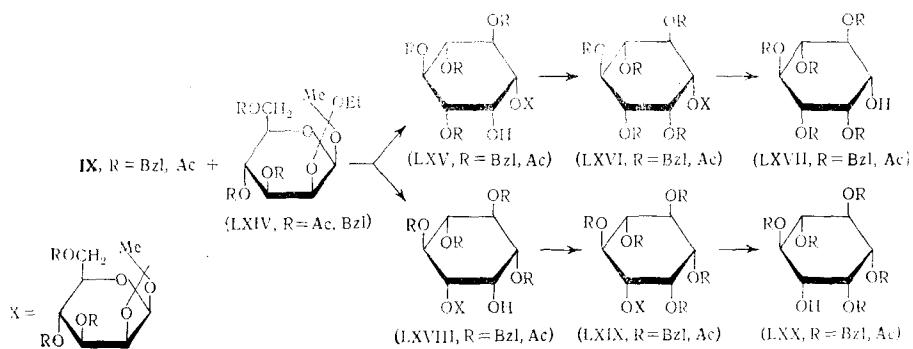
ным раствором аммиака дает 1-О-тетрагидропирианил-sn-MИ (LXII). Последний под действием хлористого бензила в присутствии щелочи превращается в пентабензиловое производное (LXIII); удаление кислотным гидролизом тетрагидропирианильной группы в нем приводит к 1(3), 2, 4(6), 5, 6(4)-пента-О-бензил-sn-MИ (XLI).

5. Ортоэфирная защитная группа

В химии МИ начинает находить применение углеводная ортоэфирная группировка^{61, 62, 71–73, 78, 79, 81, 112–114}. До сих пор основным использованием ортоэфиров являлась перестройка их в изомерные гликозиды при получении олигосахаридов⁸⁰. Главные достоинства ортоэфирной группы — мягкие условия ее введения (переэтерификация с низшими ортоацетатами) и удаления (кислотный гидролиз)⁸⁰, не затрагивающие другие группы. Кроме того, диастереомерные ортоацетаты D-маннозы и МИ, полученные из рацематов МИ, отличаются по своим свойствам, что позволяет получать на их основе оптически активные производные асимметрично замещенного МИ.

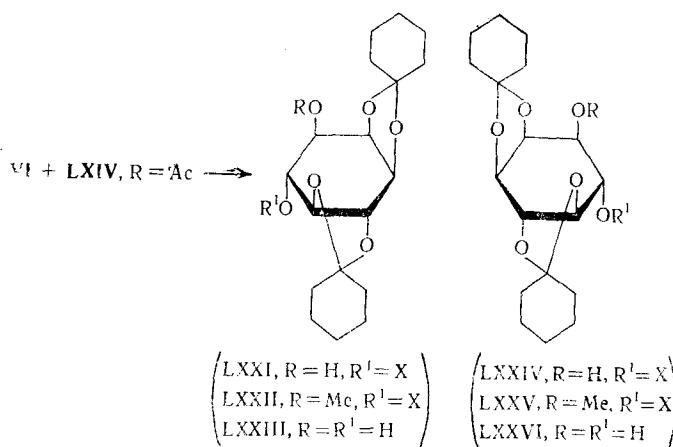
Ортоацетат D-маннозы (LXIV, R=Ac, Bzl) использовался при синтезе оптически активных пентабензиловых и пентаацетильных эфиров МИ (LXVII, LXX, R=Bzl, Ac, схема 11), исходных соединений при получении насыщенных и ненасыщенных МФИ^{61, 62, 81, 112, 114}. Особенностью этой реакции является большая реакционная способность гидроксильной группы в положении 1 по сравнению с 3-OH-группой^{78, 81}.

СХЕМА 11



Взаимодействие ортоацетата D-маннозы (LXIV, R=Ac) с дикеталем (VI) приводит к соединениям (LXXI—LXXVI, схема 12)^{72, 73}, которые, имея в составе лабильные ортоэфирные, *цис*- и *транс*-кетальные группы, могут быть исходными соединениями не только для синтеза МФИ, но также для получения ДФИ и ТФИ.

СХЕМА 12



Ортоэфирная защитная группа благодаря простоте введения, мягким условиям удаления, а также возможности использования для получения оптически активных производных асимметрично замещенного МИ весьма перспективна в химии МИ.

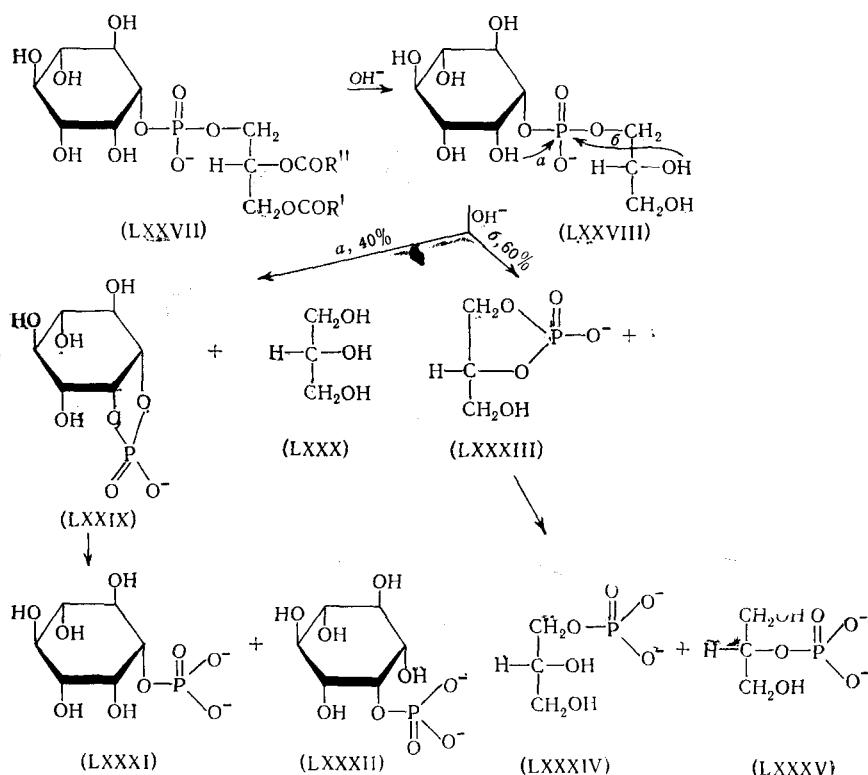
V. ФОСФОРНЫЕ ЭФИРЫ МИОИНОЗИТА

1. Свойства фосфорных производных МИ

Фосфорные эфиры МИ относятся к числу полифункциональных соединений. В ФИ фосфорные остатки существуют в форме какmonoэфира, так и диэфира; при химических превращениях в ходе синтеза образуется триэфирная форма фосфорных кислот. Фосфорные эфиры в ряду МИ отличаются лабильностью, которая зависит от наличия соседних групп. При изучении поведения фосфорных эфиров МИ нужно считаться со способностью этих веществ к разнообразным миграциям¹¹⁵⁻¹²⁰, поэтому методы создания ФИ (фосфорилирование, удаление защитных групп) должны учитывать эти свойства фосфорных эфиров МИ.

Гидролиз ФИ. Фосфодиэфиры МИ гидролизуются при действии кислот и оснований, причем для фосфатов МИ характерна заметная склонность к циклизации при наличии вицинальных гидроксильных групп (схема 13)¹²⁰⁻¹²². Вицинальные гидроксильные группы увеличивают склон-

СХЕМА 13



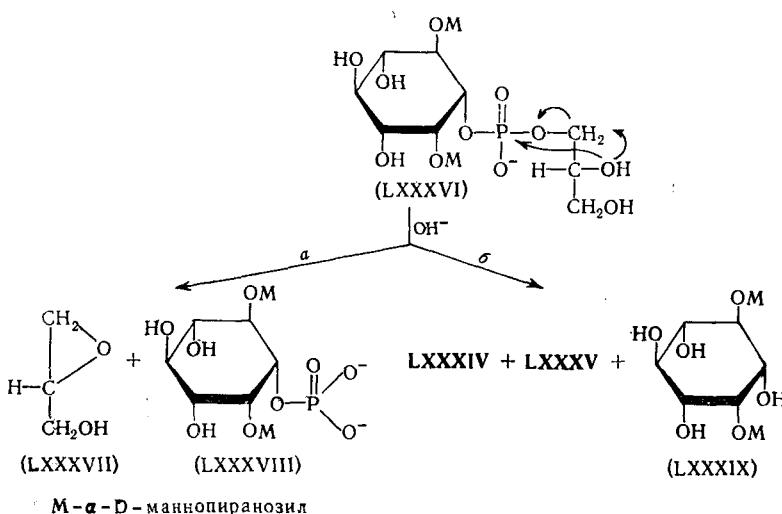
рость гидролиза фосфорных групп как в кислой, так и в щелочной средах, при этом на первой стадии образуются циклические фосфаты (LXXXIX, LXXXIII). Очевидно, эти реакции являются переэтерификация-

ми, причем циклические фосфаты легко гидролизуются, давая изомерные фосфаты (LXXXI, LXXXII, LXXXIV, XXXV). Подтверждением этого являются данные щелочного гидролиза циклического фосфата (LXXIX), при котором образуются 1-фосфат (LXXXI ~ 80—90%) и 2-фосфат МИ (XXXII ~ 20—10%), т. е. в таких же пропорциях, как и при щелочном гидролизе ФИ соевых бобов¹²². Соотношение фосфатов (LXXXI, LXXXII) показывает, что связь при C₂ 1,2-циклофосфата (LXXIX) расщепляется легче¹²².

В реакцию циклизации при гидролизе могут вступать функциональные группы как в *cis*-(*a*, *e*), так и в *trans*-положениях (*e*, *e*). Из стереохимических соображений *cis*-диолциклофосфат должен быть более устойчив, чем *trans*-изомер, что подтверждено Пизером и Баллоу¹²². 5-Фосфат *sn*-МИ, в котором рядом с фосфатной имеются только *trans*-гидроксильные группы, дает при реакциях с дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) ряд неустойчивых циклических фосфатов, которые далее претерпевают несколько последовательных раскрытий цикла и циклизаций, давая единственный продукт реакции — 1,2-циклофосфат (LXXIX).

Некоторое недоумение вызывает устойчивость деацилированных диманно-ФИ (LXXXVI) к щелочному гидролизу^{115—120}. Основные закономерности гидролиза этих соединений представляют значительный интерес, так как вицинальные OH-группы при C₂ и C₆ связаны гликозидной связью с D-маннозой и не должны образовывать циклических фосфатов. Поэтому можно было ожидать, что продуктами гидролиза будут только глицерофосфаты, однако при гидролизе был выделен также и диманно-инозитфосфат (LXXXVIII, схема 14).

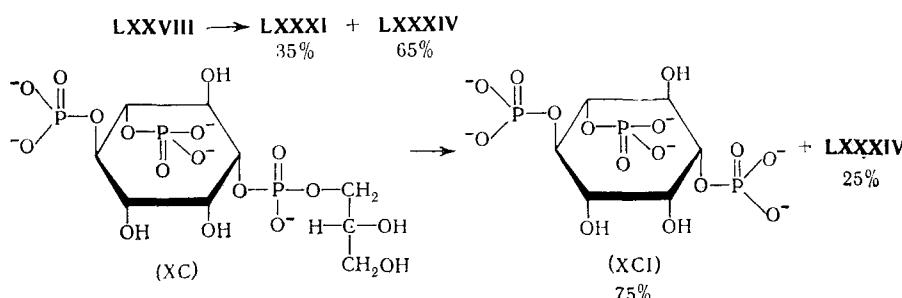
СХЕМА 14

M-*a*-D-маннопиранозил

Этот факт можно объяснить другим способом деградации фосфодиэфира (LXXXVI) — через образование эпоксидов (LXXXVII, путь *a*, схема 14), причем он может конкурировать с процессом гидролиза через промежуточное образование циклических эфиров, которые в итоге приводят к глицерофосфатам (LXXXIV, LXXXV, путь *б*).

Легкость образования циклических фосфатов очень сильно зависит от степени фосфорилирования ФИ^{116—119}. В этом отношении интерес представляет сравнение гидролиза МФИ и ТФИ (схема 15)^{115—119, 123}.

СХЕМА 15*



Различия в соотношении продуктов гидролиза ТФИ (ХС) и МФИ (LXXVIII) могут быть результатом ионизации моноэфирных фосфорных групп ТФИ, приводящих к искривлению конформации кольца МИ¹²⁴. В связи с этим гидроксильная группа при C₂ находится в более благоприятной ориентации для атаки по фосфору, что обуславливает протекание гидролиза (путь *a*, схема 13) с образованием трифосфата МИ (XCI).

Миграция фосфорных групп. Данный процесс был замечен в ходе выделения глициерофосфатов из лецитина и кефалина^{125, 126}. Хауторн и Чаргафф считали, что этот процесс маловероятен в ряду МИ, если принять во внимание большое расстояние, разделяющее соседние гидроксильные группы при кресловидной конформации¹²⁷. Миграцию фосфорных групп между вицинальными оксигруппами в фосфатах МИ впервые наблюдал Постернак¹²⁸. Это явление становится заметным при умеренно низких значениях pH¹²⁹, механизм таких превращений аналогичен миграциям через циклофосфатные соединения, исследованным при щелочном гидролизе ФИ (путь *a*, схема 13)¹²¹.

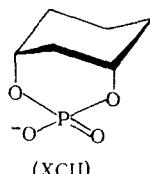
В ряду фосфатов МИ переход фосфорных групп протекает при наличии двух вицинальных *цис*-ОН-групп, в то время как *транс*-миграция мало характерна¹³⁰.

Баллу и сотр.^{122, 131} исследовали миграции фосфатного остатка 1-, 2-, 5-фосфатов *sn*-МИ, 3-фосфата (—)-инозита и 4-фосфата пинита в кислой среде. При нагревании до 90° 0,1 M растворов фосфатов МИ в виде кислот наблюдается взаимопревращение 1- и 2-фосфатов *sn*-МИ. Другие вещества не проявляют подобных свойств, это указывает, что автокаталитическая миграция фосфатного остатка между *транс*-гидроксильными группами затруднена. Имеются также данные¹³², что удается провести гидролиз монофосфорных эфиров МИ при pH 4. В то же время известно, что кипящая 80%-ная уксусная кислота приводит к миграции между C₁₍₃₎ и C₂, но не *транс*-миграции; однако 1*N* соляная кислота при 80—85° вызывает оба типа превращений. В этих условиях равновесие между 1(3) и 2-фосфатами *sn*-МИ достигается за 30 мин., *транс*-миграция наблюдается после 1 часа, все изомеры фосфатов МИ обнаруживаются через 8 час.^{120, 130, 133}. Таким образом, в кислотных условиях переходы фосфатных групп протекали между *цис*- и *транс*-положениями, что обуславливает кольцевую миграцию.

В щелочных условиях взаимопревращения фосфатов МИ, как показано ранее, связаны с образованием промежуточного циклического фосфата¹³⁴.

* Весовые количества продуктов гидролиза даны на смесь изомеров. В схеме 15 не приведены изомерные 2-фосфат, 2,4,5-трифосфат *sn*-МИ и 2-глициерофосфат.

Отсутствие вицинальных гидроксильных групп затрудняет указанные процессы из-за малой вероятности образования циклофосфатов через далеко отстающие гидроксильные группы, а также из-за устойчивости этих циклофосфатов. Так, циклофосфат (ХСII), полученный фосфорилированием *cis*-1, 3-циклогександиола, не разрушается при действии 30% едкого натра при 100°; легкая деструкция с образованием фосфорной кислоты была заметна только при действии 3*N* соляной кислоты при этой же температуре¹³⁴.



2. Синтетические методы получения фосфорных производных МИ

Синтез фосфомоноэфиров МИ. В химии фосфомоноэфиров МИ в качестве фосфорилирующего агента чаще всего использовался дифенилхлорфосфат. Фосфорилирование с его помощью проводят при 0° или при 18—20° в пиридине. Дифенилхлорфосфат является сильным фосфорилирующим агентом, при использовании которого образуются с хорошими выходами легко кристаллизующиеся фосфотриэфиры. Для удаления фенильных групп применяется гидрогенолиз в присутствии платиновых катализаторов. Для предотвращения фосфорных миграций, вызываемых собственной кислотностью, фосфаты МИ, полученные после удаления защитных групп, выделяют в виде триэтиламмониевых, циклогексиламмониевых и других солей. Дифенилхлорфосфат был успешно применен для синтеза 2-фосфата¹³⁵, 1(3)-фосфата^{49, 52, 71, 112, 131, 136—138}, 4(6)- и 5-фосфатов^{71, 130} и 1(3), 4(6)-, 1(3), 6(4)-, 4(6), 5-дифосфатов *sn*-МИ^{71, 130}, причем в качестве исходных веществ применяли производные МИ со свободными гидроксильными группами на месте будущих фосфатов. Интересный факт наблюдался при действии дифенилхлорфосфата на моно- и диортогацетаты *D*-маннозы и дикетала (V) при 80—90°⁷¹. В этих условиях наряду с фосфорилированием проходило замещение ортоэфирных групп дифенилфосфатными (при 18—20° шло только фосфорилирование), что обусловлено, по-видимому, нуклеофильной атакой кислорода ортоэфирной группы по активированному фосфору дифенилхлорфосфата с образованием связи С—О—Р. Явление удаления ортоэфирной группы с одновременным фосфорилированием и, по-видимому, ацилированием может найти использование при синтезе ФИ.

Монофосфаты МИ можно также получить щелочным¹³⁹, кислотным¹⁴⁰ и энзиматическим гидролизом^{141—143} фитина, кислотным и щелочным гидролизом ФИ^{144, 145}.

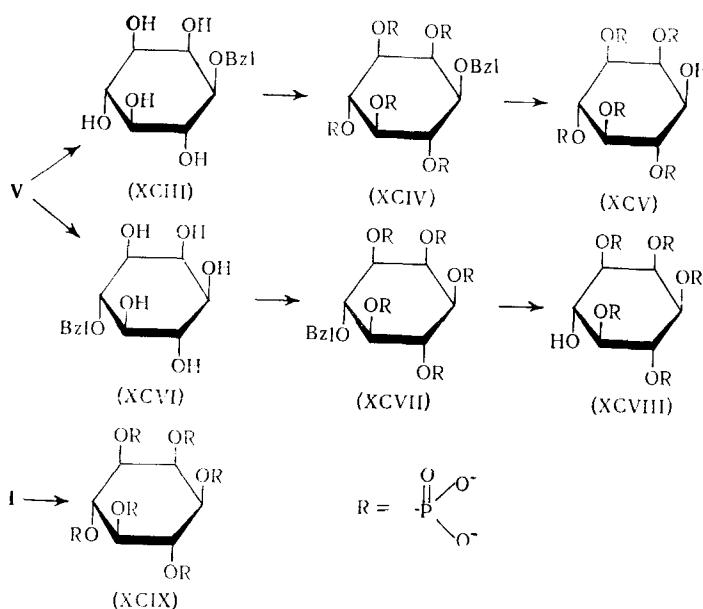
Присутствие гидроксильной группы рядом с дифенилфосфатной может приводить к элиминированию фенильного остатка и миграции фосфорной группы через промежуточное образование циклического фосфата¹¹⁸. Когда расположение вицинальной гидроксильной группы неблагоприятно для внутримолекулярного фосфорилирования, может образоваться бимолекулярный пирофосфат, поэтому для фосфорилирования вицинальных гидроксильных групп применение дифенилхлорфосфата не всегда оправдано.

В последнее время для получения фосфомоэфиров МИ был использован реагент, подобный дифенилхлорфосфату, ди-(2,2,2-трихлорэтил)-хлорфосфат⁵². В отличие от фенильной группы 2,2,2-трихлорэтильная может быть удалена действием цинка в метиловом спирте⁵². При получении полифосфорных производных этот реагент имеет те же недостатки, что и дифенилхлорфосфат. Дибензилхлорфосфат, ди-(*p*-нитро)бензилхлорфосфат оказались слабыми агентами для фосфорилирования вторичной гидроксильной группы МИ¹².

В поисках фосфорилирующего агента для полифосфорилирования производных МИ Энжиал обратился к полифосфорной кислоте⁶⁸. Однако фосфорилирование этим реагентом соединений МИ, имеющих в качестве защитных групп в 1(3)-положении бензильную, тозильную и метильную, приводит к потере этих групп с исчерпывающим фосфорилированием. Удобным фосфорилирующим агентом для этих целей оказалась триэтиламмониевая соль *N*-бензоилфосфоамидной кислоты⁶⁸. Метод полностью исключает образование циклических фосфатов, но отличается экспериментальными трудностями.

С помощью этого метода получены фитин (ХСІХ) и пентаfosфаты МИ (ХСV, ХСVІІІ), которые могут быть продуктами биосинтеза или распада фитина¹⁴⁶ (схема 16).

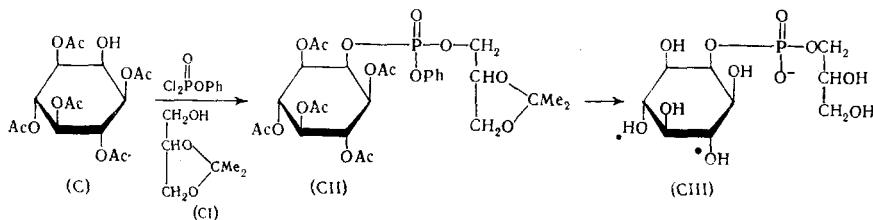
СХЕМА 16



Синтез фосфодиэфиров МИ. Для образования фосфодиэфирных связей в химии МИ используются известные методы фосфорилирования¹².

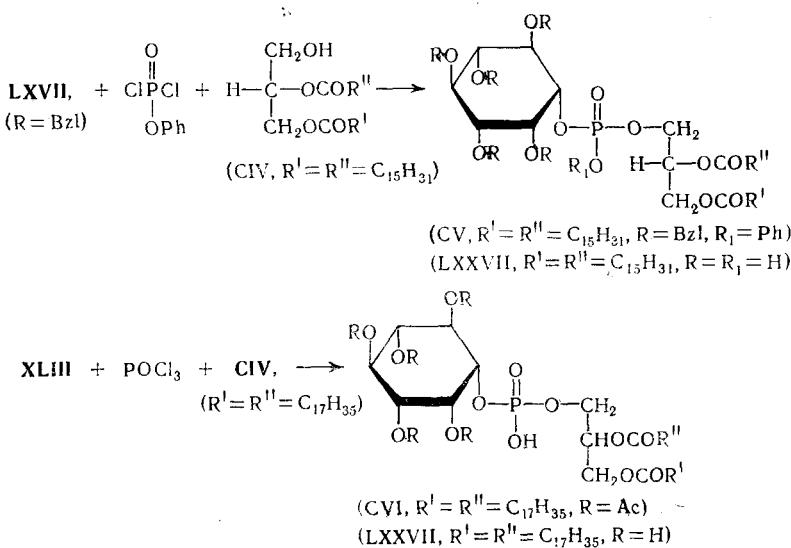
Фосфорилирование с помощью полифункциональных хлорангидридов фосфорной кислоты предполагает реакции взаимодействия двух различных гидроксилсодержащих соединений и последующее удаление защитных групп. Так, Дэвис и Малкин¹⁴⁷ применили этот способ для синтеза 2-О-(глицерил-1-О-фосфорил)-*sn*-МИ (СІІІ) реакцией 1(3), 3(1), 4(6), 5, 6(4)-пента-О-ацетил-*sn*-МИ (С), дихлорфенилфосфата и 1,2-О-изопропиленглицирина (СІ, схема 17).

СХЕМА 17



Подобный процесс был использован при получении оптически активного МФИ (LXXVII) на основе пентабензилового производного (LXVII, R=BzI) фенилдихлорфосфата и 1,2-ди-O-пальмитоил-sn-глицерина (CIV, R'=R''=C₁₅H₃₁) (схема 18)^{61, 62}.

СХЕМА 18

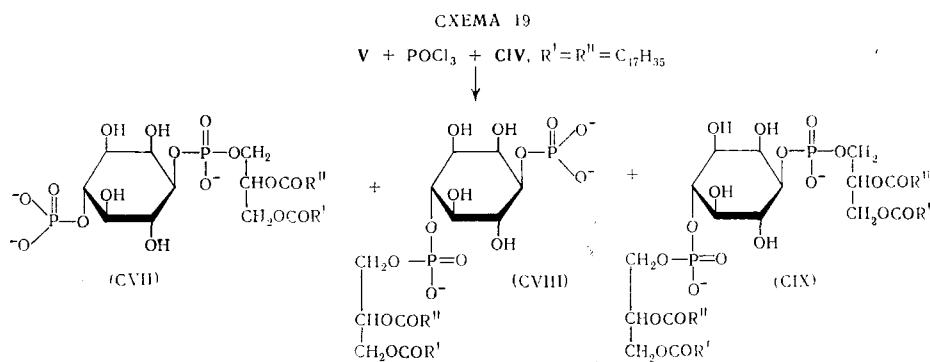


Лютик и др.⁶³ в качестве фосфорилирующего агента применили хлорокись фосфора (схема 18), которая взаимодействовала с 1,2-диглицеридом (CIV, R'=R''=C₁₇H₃₅), промежуточный хлорфосфат без выделения реагировал далее с пентаацетатом МИ (XLIII).

Метод, в отличие от предыдущего, дает возможность получать ненасыщенные МФИ. Другим положительным моментом является получение МФИ-структуры (CVI) в виде фосфодиэфира, а не фосфотриэфира (CV), что уменьшает число стадий в синтезе.

Хлорокись фосфора, кроме положительных качеств, обладает рядом отрицательных сторон, что часто не позволяет использовать этот агент. В связи с полифункциональностью хлорокиси фосфора фосфорилирование с ее помощью двух гидроксилсодержащих соединений приводит к образованию большого количества фосфорилированных, а также хлорированных продуктов, поэтому выход нужного соединения значительно снижается и осложняется выделение¹².

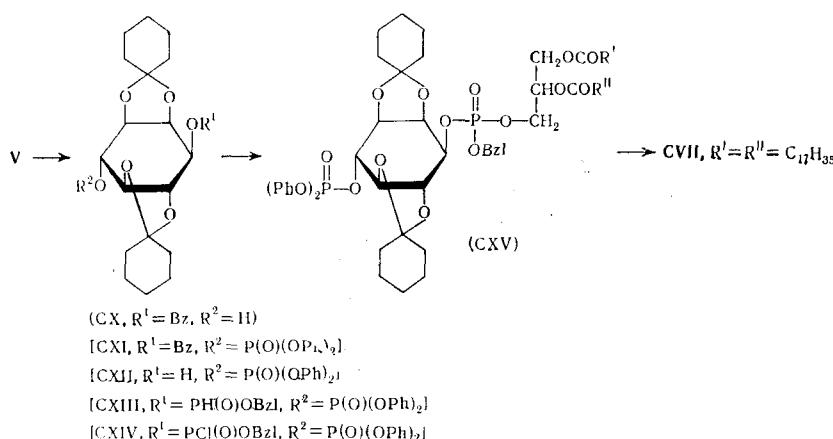
Хлорокись фосфора также применялась для создания фосфодиэфирной структуры более сложных ФИ (схема 19)^{58, 59}.



В приведенном синтезе кроме дифосфатидильного производного (CIX) были получены изомеры положения ДФИ (CVII, CVIII), причем один из них (CVIII) неприродного строения. Разделить эти изомеры не представилось возможным.

Указанный недостаток был преодолен использованием в качестве исходного вещества бензоата дикетала (СХ)⁶⁰, полученного избирательным бензоилированием дикетала (V) (схема 20)⁷⁰.

CXEMA 20



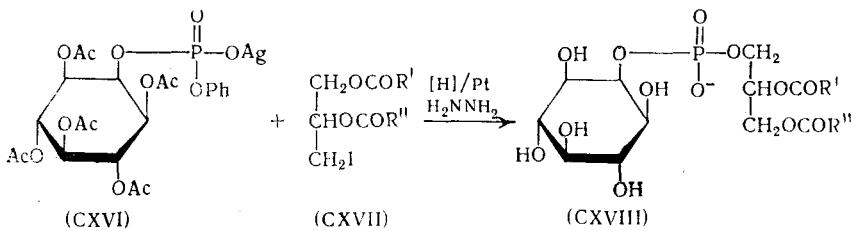
Соединение (CX) фосфорилировали дифенилхлорfosфатом для создания фосфомоноэфирной связи в 4(6)-положении и удалили действием гидразингидрата бензоильную группу ($CX \rightarrow CXI \rightarrow CXII$). Синтез фосфодиэфирной структуры в 1(3)-положении присоединением фосфатидильной группы осуществили методом смешанных ангидридов фосфорной кислоты¹². Действием на производное (CXII) смешанного ангидрида О-бензилфосфористой и О,О-дифенилфосфорной кислот был получен фосфит (CXIII). Последний перевели в хлорангидрид (CXIV) N-хлорсукцинимидом, а затем, построив новый смешанный ангидрид при реакции CXIV с дифенилфосфорной кислотой, конденсировали его с 1,2-диглицеридом (CIV, $R' = R'' = C_{17}H_{35}$) с получением защищенного ДФИ (CXV), удаление защитных групп которого обычным путем привело к ДФИ (CVII)⁶⁰.

Использование для фосфорилирования серебряных солей замещенных фосфорных кислот при синтезе фосфодиэфиров заключается в их

взаимодействии с галоидными производными соответствующих гидроксилсодержащих соединений.

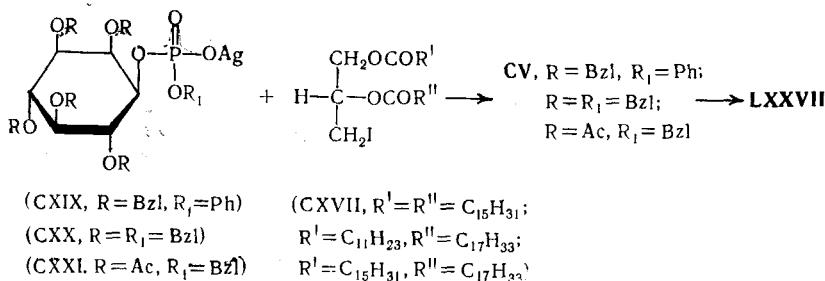
Впервые этот метод был применен для получения МФИ неприродного строения (CXVIII)¹⁴⁸. Синтез основан на реакции серебряной соли 2-фосфата *sn*-МИ (CXVI)* с иодгидрином 1,2-ди-*O*-стеароилглицирина (CXVII) с последующим удалением защитных групп (схема 21).

СХЕМА 21



Этот же метод нашел использование при получении МФИ природной структуры^{64, 65, 149} (схема 22).

СХЕМА 22



Синтез заключается во взаимодействии серебряных солей (CXIX—CXXI) с иодгидринами 1,2-диглицеридов (CXVII).

Серебряную соль (CXIX) приготовили фосфорилированием пентабензилового эфира МИ (XL) фенилдихлорфосфатом, гидролизом полученного продукта, переведением его в калиевую, а затем серебряную соль (CXIX)⁵². Серебряную соль (CXX) синтезировали следующим образом: соединение (XL) обработали ди-(2,2,2-трихлорэтил)-хлорфосфатом, после удаления защитной группы получили дубензиловый эфир, реакцией с фенилдиазометаном, анионное монодебензилирование которого привело к натриевой соли, последнюю превратили в серебряную соль (CXX)¹⁴⁹. Аналогичным образом синтезировали серебряную соль (CXCI) с тем отличием, что фосфорилирование пентаацетата МИ (XLIII) проводили дифенилхлорфосфатом с последующим удалением фенильных групп при гидрогенолизе⁶⁵. Кроме того, для приготовления серебряной соли (CXCI) использовали взаимодействие соединения (XLII) с хлорокисью фосфора, а затем бензиловым спиртом, полученный фосфотриэфир после анионного монодебензилирования превратили в соль (CXCI)⁶⁴. На основе серебряной соли (CXCI) получили МФИ (LXXVII) с остатками ненасыщенных кислот^{64, 65}.

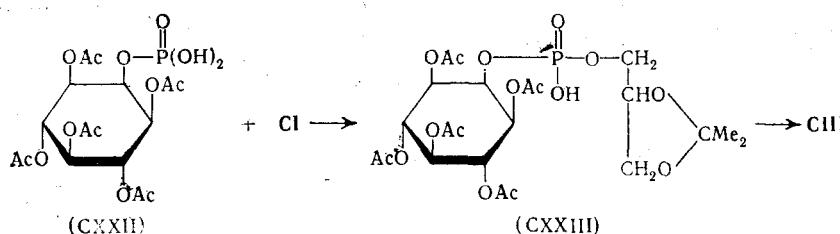
* Серебряную соль (CXVI) получили фосфорилированием пентаацетата (C) дихлорфенилфосфатом, продукт фосфорилирования гидролизовали и выделили в виде калиевой соли, которую перевели в серебряную (CXVI).

Метод получения ФИ с использованием обменной реакции галоидгидринов глицерина и серебряных солей фосфорных кислот отличается направленностью и высокими выходами фосфорилирования. Однако другой его чертой являются многостадийность и экспериментальные трудности при получении исходных веществ, что часто не позволяет ему конкурировать с другими методами получения ФИ¹².

Для синтеза фосфодиэфирных структур применяют также реакции фосфомоноглицидилов с гидроксилсодержащими соединениями в присутствии конденсирующих агентов. Механизм действия последних заключается в предварительной активации фосфомоноглицидиловой группы¹². Некоторые из указанных агентов начали находить применение для получения фосфодиэфирных структур в ряду МИ.

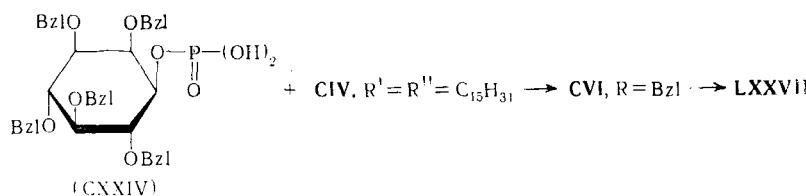
Так, Эллис и Хауторн синтезировали 2-O-(глицерил-1-O-фосфорил)-sn-MI (CIII) конденсацией фосфата (CXXII)* с 1,2-O-изопропилиденглицерином (CI) в присутствии ДЦК (схема 23)¹⁵⁰.

СХЕМА 23



2,4,6-Триизопропилбензолсульфонилхлорид нашел применение при синтезе МФИ (LXXVII) на основе фосфата (CXXIV) и 1,2-диглицерида (CIV, R'=R''=C₁₅H₃₁, схема 24)¹⁴⁹. Превращение фосфомоноглицидилов в фосфодиэфиры при взаимодействии с гидроксилсодержащими соединениями в присутствии конденсирующих агентов требует избытка гидроксилсодержащих веществ. Использование стехиометрических количеств последних приводит к образованию пироfosфатных соединений, а следовательно, к снижению выхода фосфодиэфиров^{150–159}.

СХЕМА 24

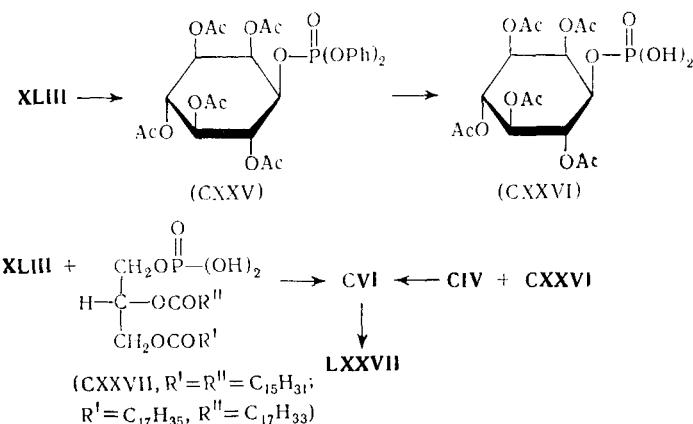


2,4,6-Триметилбензолсульфонилхлорид был использован в нашей лаборатории для получения МФИ и ДФИ в виде оптически активных производных природного строения или диастереомерных смесей (схема 25)¹⁶⁰.

При синтезе МФИ (LXXVII) использовалось взаимодействие фосфатных кислот (CXXVII) с пентаацетатом МИ (XLIII) или 1-фосфата пентаацетата МИ (CXXVI) с 1,2-диглицеридами (CIV). Для получения

* Соединение (CXXII) приготовили фосфорилированием пентаацетата МИ (C) дифенилхлорфосфатом с последующим удалением фенильных групп.

СХЕМА 25



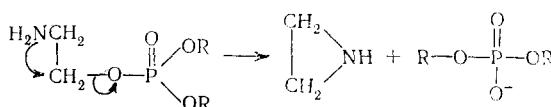
ДФИ (CVII, $R' = R'' = C_{15}H_{31}$) подобную реакцию проводили с фосфатидной кислотой (CXXVII) и производным дикетала (CXXVI).

Данный метод наиболее перспективен для создания фосфодиэфирных структур в ряду МИ. Достоинством его является образование фосфодиэфиров с высокими выходами (практически без примесей побочных продуктов) с использованием доступных исходных веществ.

Синтез фосфотриэфиров МИ. Различные типы фосфотриэфиров уже были рассмотрены в процессе получения фосфомоно- и диэфирных структур как промежуточные соединения. Но основной интерес к таким веществам связан с гипотезами о существовании триэфирных глицеринфосфатидов.

Имеются предположения, что диэфирные ДФИ и ТФИ являются фрагментами присутствующих в мозге животных сложных липидных комплексов, для которых возможно строение триэфиров фосфорной кислоты^{161–165}. Впервые это предположение высказал Коллинз¹⁶³; Галанос и Капоулас¹⁶⁴ разработали методику выделения липидных комплексов из природных источников и предложили для них ряд гипотетических структур. По мнению Галаноса и Капоулоса¹⁶⁴, МИ играет важную роль в стабилизации таких комплексов.

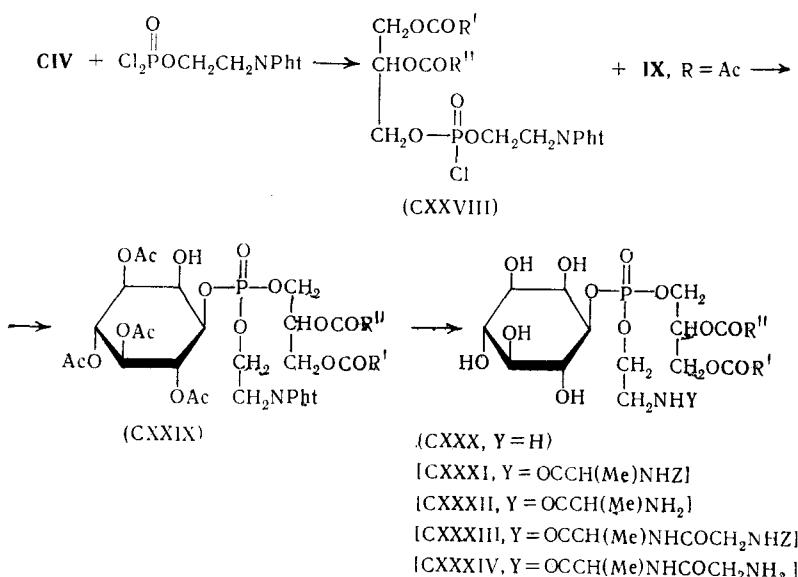
В то же время другие исследователи¹¹⁸ оспаривают существование в составе липидов триэфиров фосфорной кислоты, объясняя это их неустойчивостью. Причины лабильности фосфотриэфиров МИ, имеющих вицинальную гидроксильную группу, были обсуждены выше. Фосфотриэфиры с соседней аминогруппой, исходя из теоретических соображений, также должны подвергаться гидролизу с образованием фосфодиэфирных соединений согласно механизму¹¹⁸:



Таким образом, сведения о липидных комплексах как о фосфотриэфирных структурах находятся в противоречии с теоретическими представлениями об устойчивости таких соединений, изученных на простых моделях. Этот вопрос требует дальнейшего исследования и одним из путей такого исследования может быть синтез фосфотриэфирных липидов.

Известны синтетические работы по получению фосфотриэфирных глицеринфосфатидов, содержащих в своем составе МИ (схема 26)^{58, 166-168}. Производное (CXXVIII) получили реакцией 2-фталимидоэтилдихлорфосфата с 1,2-диглицеридом (CIV, R'=R''=C₁₇H₃₅) и далее без выделения конденсировали с тетраацетатом (IX, R=Ac); реакция протекает преимущественно по экваториальной гидроксильной группе МИ^{58, 166}. Ацетильные и фталоильные группировки образовавшегося соединения (CXXIX) удалили гидразинолизом. На основе полученного фосфотриэфира (CXXX) синтезированы фосфатидопептиды (CXXXII, CXXXIV)^{58, 167, 168} — структурные элементы гипотетического липидного комплекса мозга быка¹⁶⁴ — путем конденсации аминогруппы фосфотриэфира (CXXX) с азидами N-кбз-аланина и N-кбз-глицилаланина и последующего удаления защитных групп.

СХЕМА 26



Фосфотриэфирные липиды (CXXX, CXXXII, CXXXIV) лабильнее соответствующих фосфодиэфирных глицеринфосфатидов^{58, 166-169}, но их синтетическое получение говорит о возможности существования такого типа структур как в свободном виде, так и в составе природных липидов.

Возможно, комплексирование с другими природными соединениями может ограничить процессы деградации фосфотриэфиров, изученные на простых моделях. Окончательные выводы могут быть сделаны после детального исследования этого вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Angyal, L. Anderson, Adv. Carbohydrate Chem., 14, 135 (1959).
2. Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, 5, 192 (1969).
3. B. A. Klyashchitskii, V. I. Shvetz, N. A. Preobrazhenskii, Chem. Phys. Lipids, 3, 393 (1969).
4. В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, ЖОрХ, 7, 1550 (1972).
5. J. Hawthorne, P. Kemp, Adv. Lipid Res., 2, 127 (1964).
6. J. Hawthorne, Vitamins and Hormones, 22, 57 (1964).
7. Cyclitols and Phosphoinositides, vol. 1, 2, London, 1964—1966.
8. Б. А. Кляшицкий, С. Д. Соколов, В. И. Швец, Усп. химии, 38, 740 (1969).

9. Cyclitols and Phosphoinositides. Chemistry, metabolism and function, Ann. N. Y. Acad. Sci., 165, 509—819 (1969).
10. В. Я. Дворкин, Д. А. Четвериков, Усп. соврем. биол., 70, 397 (1970).
11. Б. А. Клящицкий, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, Хим.-фарм. ж., 5, 7 (1971).
12. В. И. Швец, Усп. химии, 40, 625 (1971).
13. Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Там же, 41, 1315 (1972).
14. L. Anderson, The Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, IA, 520 (1972).
15. I. Grosheintz, H. Fischer, J. Am. Chem. Soc., 70, 1476 (1948).
16. I. Grosheintz, H. Fischer, Там же, 70, 1479 (1948).
17. V. Brocca, A. Dansi, Ann. chim. applicata, 44, 120 (1954).
18. T. Posternak, W. Schopfer, R. Huguennin, Helv. chim. acta, 40, 1875 (1957).
19. D. Kiely, H. Fletcher, J. Org. Chem., 39, 1386 (1969).
20. В. Д. Гусев, Т. К. Митрофанова, О. Н. Толкачев, Р. П. Евстигнеева, ХПС, 1972, 8.
21. J. Kovar, H. Baer, Canad. J. Chem., 51, 1801 (1973).
22. C. Kowarski, S. Sarel, J. Org. Chem., 38, 117 (1973).
23. N. Kurihara, H. Shibata, H. Saeki, M. Nakajima, Ann., 701, 225 (1967).
24. T. Suami, S. Ogawa, S. Yanagida, K. Nojima, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 2593 (1972).
25. Э. Ишер, Н. Аллинджер, С. Энжайл, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 419.
26. S. Barker, E. Bourne, R. Stephens, D. Whiffen, J. Chem. Soc., 1954, 4211.
27. R. Lemieux, B. Kulling, H. Bernstein, W. Schneider, J. Am. Chem. Soc., 79, 1005 (1957).
28. S. Brownstein, Там же, 81, 1606 (1959).
29. T. Suami, S. Ogawa, S. Oki, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 2824 (1971).
30. T. Suami, S. Ogawa, T. Tanaka, T. Otake, Там же, 44, 835 (1971).
31. T. Suami, S. Ogawa, S. Oki, Там же, 44, 2820 (1971).
32. T. Suami, S. Ogawa, S. Oki, K. Ohashi, Там же, 45, 2597 (1972).
33. T. Suami, S. Ogawa, K. Ohashi, S. Oki, Там же, 45, 3660 (1972).
34. J. McConnel, S. Angyal, J. Stevens, J. Chem. Soc., Perkin II, 1972, 2039.
35. J. Rabinowitz, J. Kraut, Acta cryst., 17, 159 (1964).
36. O. Hassel, B. Ottar, Acta chem. Scand., 1, 929 (1947).
37. O. Hassel, Research, 3, 504 (1950).
38. O. Hassel, Quart. Rev., 7, 221 (1953).
39. S. Angyal, D. McHugh, Chem. a. Ind., 1956, 1147.
40. S. Angyal, P. Gorin, M. Pitman, Proc. Chem. Soc., 1962, 337.
41. H. Paulsen, H. Höhne, Chem. Ber., 105, 3445 (1972).
42. S. Angyal, J. Mills, Rev. pure appl. Chem., 2, 188 (1952).
43. S. Angyal, C. Macdonald, J. Chem. Soc., 1952, 686.
44. L. Kuhn, J. Am. Chem. Soc., 74, 2492 (1952).
45. L. Kuhn, Там же, 76, 4323 (1954).
46. L. Kuhn, Spectrochim. acta, 17, 650 (1961).
47. S. Angyal, R. Hoskinson, J. Chem. Soc., 1962, 2991.
48. S. Angyal, M. Tate, S. Gero, Там же, 1961, 4116.
49. S. Angyal, P. Gilham, C. Macdonald, Там же, 1957, 1417.
50. T. Posternak, Helv. chim. acta, 35, 50 (1952).
51. S. Angyal, R. Haskinson, J. Chem. Soc., 1962, 2985.
52. R. Gigg, C. Warren, Там же, 1969C, 2367.
53. G. Domgsschat, Naturwiss., 30, 146 (1942).
54. F. Charalampous, J. Biol. Chem., 225, 585 (1957).
55. M. Pitman, S. Angyal, L. Anderson, Adv. Carbohydrate Chem., 14, 155 (1959).
56. V. Micovic, A. Stojiljkovic, Tetrahedron, 4, 186 (1958).
57. S. Angyal, G. Irwing, D. Rutherford, M. Tate, J. Chem. Soc., 1965, 6662.
58. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ДАН, 165, 121 (1965).
59. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ХПС, 1966, 230.
60. С. П. Козлова, Н. Б. Тарусова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, 39, 2463 (1969).
61. В. А. Кляшицкий, Е. Г. Желвакова, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, N. A. Преображенский, Tetrahedron Letters, 1970, 578.
62. Б. А. Кляшицкий, Э. Г. Желвакова, В. В. Пименова, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, ЖОХ, 41, 1386 (1971).
63. А. И. Лютик, В. Н. Крылова, С. П. Козлова, Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, Е. С. Жданович, Там же, 41, 2747 (1971).
64. Ю. Г. Молотковский, Л. Д. Бергельсон, ДАН, 198, 461 (1971).
65. Jul. G. Molotkovsky, L. D. Bergelson, Chem. Phys. Lipids, 11, 135 (1973).
66. S. Angyal, M. Tate, J. Chem. Soc., 1965, 6949; S. Angyal, T. Stewart, Austral. J. Chem., 20, 2117 (1967).
67. S. Angyal, T. Stewart, Proc. Chem. Soc., 1964, 331.

68. S. Angyal, A. Russell, *Austral. J. Chem.*, 22, 391 (1969).
69. Б. А. Клящицкий, Е. Б. Нестерук, В. И. Швец, *ЖОХ*, 42, 2586 (1972).
70. Н. Б. Тарусова, В. С. Грошева, С. П. Козлова, Р. Б. Теплинская, Н. А. Преображенский, *ЖОрХ*, 4, 967 (1968).
71. С. П. Козлова, И. С. Пекарская, Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, *ЖОХ*, 42, 702 (1972).
72. Б. А. Кляшицкий, А. К. Старостина, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, *ДАН СССР*, 195, 102 (1970).
73. Б. А. Кляшицкий, А. К. Старостина, Л. Ф. Линберг, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, *ЖОрХ*, 7, 492 (1971).
74. Э. Г. Желвакова, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, *Там же*, 6, 62 (1970).
75. S. Angyal, P. Gilham, G. Melrose, *J. Chem. Soc.*, 1965, 5252.
76. Т. П. Зубкова, З. Я. Храпкова, И. К. Сарычева, Н. А. Преображенский, *ЖОрХ*, 4, 2226 (1968).
77. S. Angyal, S. Gero, *J. Chem. Soc.*, 1965, 5255.
78. Б. А. Кляшицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Швец, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, 40, 236 (1970).
79. Б. А. Кляшицкий, А. Е. Степанов, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, *ЖОрХ*, 7, 487 (1971).
80. N. K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin, A. F. Bochkov, *Tetrahedron*, 23, 693 (1967).
81. А. Е. Степанов, О. О. Туторская, Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, *ЖОХ*, 42, 709 (1972).
82. J. Davies, T. Malkin, *Nature*, 184, 789 (1959).
83. S. Angyal, G. Melrose, *J. Chem. Soc.*, 1965, 6494.
84. S. Angyal, G. Melrose, *Там же*, 1965, 6501.
85. L. Anderson, A. Landel, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6130 (1954).
86. S. Angyal, M. Randall, *J. Chem. Soc., (C)*, 1967, 919.
87. R. Shah, F. Oewns, *J. Label. Compounds*, 6, 333 (1970).
88. M. Neeman, M. Caserio, J. Roberts, W. Johnson, *Tetrahedron*, 6, 36 (1959).
89. S. Allen, T. Bonner, E. Bourne, N. Saville, *Chem. a. Ind.*, 1958, 630.
90. D. Mercier, J. Barnett, S. Gero, *Tetrahedron*, 25, 5681 (1969).
91. Э. Г. Желвакова, О. Г. Ульянова, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, *ХПС*, 1970, 163.
92. E. Fischer, *Ber.*, 53, 1621 (1920).
93. H. Ohle, *Там же*, 57, 403 (1924).
94. J. Sugihara, *Adv. Carbohydrate Chem.*, 8, 2 (1953).
95. W. Bonner, *J. Org. Chem.*, 24, 1388 (1959).
96. R. Kuhn, H. Trischman, J. Löw, *Angew. Chem.*, 67, 32 (1955).
97. T. Suami, T. Lichtenhaler, S. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 39, 170 (1966).
98. J. McOmie, *Adv. Org. Chem., Methods and Results*, 3, 218 (1963).
99. H. Khorana, A. Turner, J. Vitzsolyi, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 686 (1961).
100. M. Smith, D. Rammel, J. Goldberg, H. Khorana, *Там же*, 84, 420 (1962).
101. A. Belder, P. Garegg, B. Lindberg, *Acta chem. Scand.*, 16, 623 (1962).
102. B. Baker, H. Sachder, *J. Org. Chem.*, 28, 2132 (1963).
103. H. Burton, P. Praill, *J. Chem. Soc.*, 1951, 522.
104. G. Zemplen, Z. Crüros, S. Angyal, *Ber.*, 70, 1848 (1937).
105. M. Tate, C. Bishop, *Canad. J. Chem.*, 41, 1801 (1963).
106. C. McCloskey, *Adv. Carbohydrate Chem.*, 12, 137 (1957).
107. J. Gigg, R. Gigg, *J. Chem. Soc., (C)* 1966, 82.
108. R. Gigg, C. Warren, *Там же*, (C) 1968, 1903.
109. R. Gigg, C. Warren, *Там же*, 1965, 2205.
110. R. Gigg, C. Warren, *Tetrahedron Letters*, 1967, 1683.
111. P. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2253.
112. Б. А. Кляшицкий, В. В. Пименова, А. И. Башкатова, Э. Г. Желвакова, С. Д. Соколов, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, 40, 2482 (1970).
113. Б. А. Кляшицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Швец, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, *ДАН*, 185, 106 (1969).
114. V. I. Shvets, B. A. Klyashchitskii, A. E. Stepanov, R. P. Eustigneeva, *Tetrahedron*, 29, 331 (1973).
115. H. Hendrickson, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 165, 668 (1969).
116. M. Kai, *J. Haworthone*, *Там же*, 165, 761 (1969).
117. R. Dawson, *Там же*, 165, 782 (1969).
118. D. Brown, *Там же*, 165, 687 (1969).
119. D. Brown, G. Hall, *R. Letters, J. Chem. Soc.*, 1959, 3547.
120. Y. Lee, C. Ballou, *J. Biol. Chem.*, 239, 1316 (1964).
121. D. Brown, G. Hall, H. Higson, *J. Chem. Soc.*, 1958, 1360.
122. F. Pizer, C. Ballou, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 915 (1959).
123. D. Brown, J. Stewart, *Biochim. biophys. acta*, 125, 413 (1966).

124. S. Angyal, Quart. Rev., 11, 212 (1957).
 125. E. Baer, M. Kates, J. Biol. Chem., 175, 79 (1948).
 126. E. Baer, M. Kates, Там же, 185, 615 (1950).
 127. J. Hawthorne, E. Chargaff, Там же, 206, 27 (1954).
 128. T. Posternak, Helv. chim. acta, 41, 1891 (1958).
 129. D. Brown, A. Todd, Nature, 177, 1124 (1956).
 130. S. Angyal, M. Tate, J. Chem. Soc., 1961, 4122.
 131. G. Kildour, C. Ballou, J. Am. Chem. Soc., 80, 3956 (1958).
 132. J. Baddiley, J. Buchanan, R. Letters, J. Chem. Soc., 1958, 1000.
 133. T. Posternak, Helv. chim. acta, 42, 390 (1959).
 134. D. Brown, H. Higson, J. Chem. Soc., 1957, 2034.
 135. B. Iselin, J. Am. Chem. Soc., 71, 3822 (1949).
 136. C. Ballou, L. Pizer, Там же, 81, 4745 (1959).
 137. C. Ballou, L. Pizer, Там же, 82, 3333 (1960).
 138. Jul. G. Molotkovsky, L. D. Bergelson, Tetrahedron Letters, 1971, 4791.
 139. A. Desjobert, Buil. soc. chim. biol., 36, 1293 (1954).
 140. L. Anderson, J. Biol. Chem., 18, 441 (1914).
 141. M. McCornick, H. Carter, Biochem. Preparation, 2, 65 (1952).
 142. S. Posternak, T. Posternak, Helv. chim. acta, 12, 1165 (1929).
 143. D. Brown, G. Hall, J. Chem. Soc., 1959, 357.
 144. J. McKibbin, J. Biol. Chem., 220, 537 (1956).
 145. R. Dawson, J. Eichberg, Biochem. J. 96, 634 (1965).
 146. D. Gosgrove, Rev. Pure Appl. Chem., 16, 209 (1966).
 147. J. Davies, T. Malkin, Nature, 184, 789 (1959).
 148. J. Davies, T. Malkin, Chem. a. Ind., 1959, 1155.
 149. P. Gent, R. Gigg, Tetrahedron Letters, 1970, 2575.
 150. R. Ellis, J. Hawthorne, Nature, 184, 790 (1959).
 151. P. Gilham, H. Khorana, J. Am. Chem. Soc., 80, 6212 (1958).
 152. Т. Корана, в кн. Новые направления в химии биологически важных эфиров фосфорной кислоты, «Мир», М., 1964, стр. 146.
 153. F. Cramer, G. Weimann, Chem. a. Ind., 1960, 46.
 154. H. Staab, H. Schaller, F. Cramer, Angew. Chem., 71, 736 (1959).
 155. H. Staab, Там же, 68, 754 (1956).
 156. J. Moffat, H. Khorana, J. Am. Chem. Soc., 83, 649 (1961).
 157. R. Lohrmann, H. Khorana, Там же, 88, 829 (1966).
 158. R. Aneja, J. Chadha, A. Davies, Biochim. biophys. acta, 218, 102 (1970).
 159. А. П. Капун, М. А. Кабанова, А. И. Лютик, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, ЖОХ, 43, 1839 (1973).
 160. В. И. Швец, Докт. диссерт. МИТХТ, 1973.
 161. J. Folch, F. LeBaron, Canad. J. Biochem. Physiol., 34, 305 (1956).
 162. T. Malkin, A. Poole, J. Chem. Soc., 1953, 3470.
 163. F. Collins, Nature, 188, 297 (1960).
 164. D. Galanos, V. Kapoulas, Biochim. biophys. acta, 98, 278, 293, 331 (1965).
 165. J. Davenport, Nature, 210, 198 (1966).
 166. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ЖОХ, 36, 1029 (1966).
 167. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, Там же, 36, 1031 (1966).
 168. А. И. Лютик, А. В. Лукьянов, Е. С. Жданович, Н. А. Преображенский, Там же, 38, 2251 (1968).
 169. В. И. Швец, М. К. Петрова, Р. Б. Теплинская, Н. В. Архангельская, Зияд Кафаї аль-Аззави, Е. В. Голубкова, Е. Г. Иванова, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, 5, 2033 (1969).

Московский институт тонкой
химической технологии им.
М. В. Ломоносова